

Institut de Pathologie de l'Université de Zürich
(Professeurs Chr. Hedinger et J. R. Rüttner)
Travail effectué sous la direction du Professeur Chr. Hedinger

**Composante vitelline des tératomes
et α_1 -fœtoprotéine sérique**

THÈSE
présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Zürich
pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par
MAX BURRI
originaire de Niederried (Berne)

Acceptée sur proposition du Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1976

1977

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0014

Institut de Pathologie de l'Université de Zürich
(Professeurs Chr. Hedinger et J. R. Rüttner)
Travail effectué sous la direction du Professeur Chr. Hedinger

**Composante vitelline des tératomes
et α_1 -fœtoprotéine sérique**

THÈSE
présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Zürich
pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par
MAX BURRI
originaire de Niederried (Berne)

Acceptée sur proposition du Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1976



Tirage à part du Journal Suisse de Médecine
107e année 1977, No 9, p. 405-410

Résumé. Nous avons réexaminé le matériel histologique de 34 tératomes dont l' α_1 -fœtoprotéine (AFP) sérique avait été déterminée avant ou immédiatement après opération (31 cas) et pour 3 cas plus tard dans l'évolution mais en présence de récurrence ou de métastases. Ce contrôle histologique a été fait sans connaissance des valeurs de l'AFP sérique. Les 8 tératomes comprenant du tissu vitellin sont associés à des AFP sériques supérieures à 500 ng/ml. Les tératomes libres d'éléments vitellins sont associés à des AFP sériques normales (<10 ng/ml) dans 11 cas, peu élevées (10–500 ng/ml) dans 14 cas et supérieures à 500 ng/ml dans un seul cas. L'examen histologique n'a pas permis de mettre en évidence un tissu éventuellement responsable de la synthèse d'AFP parmi ces 14 cas dont la concentration dans le sérum est basse mais anormale.

La spécificité de l'AFP est néanmoins confirmée pour des concentrations élevées, facilement détectables à l'immunoélectrophorèse à contre-courant. Elle est alors témoin de la présence de composantes vitellines, déjà distinguées des autres éléments histologiques des tératomes.

Summary. Serum α_1 -fetoprotein (AFP) had been determined in 31 patients with (mostly malignant) teratomas before or immediately after operation, and later in the evolution of 3 other cases with clinical evidence of recurrence or metastases. Without knowledge of these serum AFP levels, histological slides of the same 34 teratomas were reexamined, especially for the presence of yolk sac components. Two pure yolk sac tumors and 6 teratomas containing yolk sac structures were associated with serum AFP levels above 500 ng/ml. Teratomas without yolk sac structures were associated with normal serum AFP levels (i.e. under 10 ng/ml) in 11 cases, slightly elevated AFP levels (i.e. 10–500 ng/ml) in 14 cases, and high serum levels (i.e. above 500 ng/ml) in one case. Histologic analysis of the 14 cases with slightly elevated AFP levels did not reveal tissue possibly responsible for the low but nevertheless abnormal AFP synthesis. High AFP levels, which are easily detectable by counter-current immunoelectrophoresis, are, however, highly specific for the yolk sac tumor or the yolk sac component of teratomas, and hence suggest that this extra-embryonic structure should be distinguished from other teratoma components.

L' α_1 -fœtoprotéine (AFP) est une globuline synthétisée par certaines cellules du foie, du tube digestif et du sac vitellin pendant la vie intra-utérine [10]. Sa production cesse presque entièrement à la naissance, ce qui provoque une chute rapide de la concentration sérique à raison d'une demie-vie de 3,5 jours [2, 11]. A l'âge adulte l'AFP subsiste à des titres infimes, de l'ordre de 5 ng/ml, détectables grâce aux méthodes radio-immunologiques développées depuis quelques années. La sensibilité accrue du dosage radio-immunologique a d'ailleurs permis d'élargir l'éventail des situations pathologiques associées à des AFP sériques élevées [2, 9]: cirrhose du foie, hépatite, collagénoses, maladies «auto-immunes» au sens large. Quelques cas isolés d'association avec des tumeurs du tube digestif, de la vésicule biliaire et des métastases hépatiques ont été décrits [3].

Un titre fortement élevé d'AFP, déjà détecté par l'immunoélectrophorèse à contre-courant (IECC) (moins sensible) n'est cependant associé qu'avec l'hépatome et le tératome [24, 25]. En ce qui concerne les tératomes, seuls les tératomes malins (intermédiaires ou indifférenciés) [6, 24] sans égard pour leur localisation [8, 15, 23, 31], vont de pair avec des AFP fortement élevées, contrairement aux tératomes différenciés ou trophoblastiques.

Les tératomes sont constitués histologiquement de structures plus ou moins bien développées provenant du trophoblaste ou des trois feuilletts embryonnaires. L'une d'entre elles présente cependant une analogie frappante avec un tissu extra-embryonnaire autre que le trophoblaste, à savoir le sac vitellin et un de ses aspects particuliers observé chez le rat, le sinus endodermique (endodermal sinus). TEILUM la distingue des autres et la nomme composante vitelline [27]. Cette tumeur peut exister à l'état pur chez le très jeune garçon (anciennement l'orchioblastome) et chez la jeune femme («endodermal sinus tumor» de l'ovaire). Ces tumeurs histologiquement identiques sont classées sous le terme général de tumeurs du sac vitellin (yolk sac tumor) qui comprend également la tumeur vitelline polyvésiculaire, rare [26].

Comme ontogénétiquement l'AFP est produite par les cellules du sac vitellin, que des tératomes peuvent présenter des aspects histologiques semblables et également produire des AFP, l'hypothèse a été émise que c'est ce tissu, la composante vitelline du tératome, qui est (partiellement du moins) responsable de la synthèse d'AFP et de sa présence dans le sang [1, 26, 30]. La mise en évidence d'AFP dans le tissu même est venu étayer solidement cette conception [18, 20, 28, 31].

Que la composante vitelline puisse synthétiser l'AFP et qu'elle la synthétise presque toujours n'implique cependant pas qu'elle soit le seul tissu présent dans les tératomes à le faire. Les épithéliums digestifs présents dans les tératomes sont en effet théoriquement des producteurs potentiels d'AFP puisqu'ils ont abrité une

synthèse d'AFP pendant l'embryogénèse et que l'on admet que lorsqu'une protéine fœtale apparaît dans une condition tumorale, elle est due à une inhibition du gène répresseur normalement actif à l'âge adulte [16, 19]. Si d'autre part les AFP restent intracellulaires, la nécrose à l'intérieur de la tumeur peut également être une source indirecte d'AFP puisqu'elle la libère et la fait passer dans les espaces extracellulaires.

Il nous a paru intéressant d'étudier dans cette optique les coupes histologiques de tératomes dont l'AFP avait été déterminée.

Matériel et méthode

Nous avons pris en considération tous les cas de tératomes dont l'AFP sérique préopératoire ou immédiatement postopératoire fut testée entre mai 1974 et août 1976 par le Laboratoire immunologique du Département de médecine interne de l'Université de Zurich et dont les coupes histologiques étaient disponibles, de même que 3 cas dont l'AFP fut déterminée longtemps après excision de la tumeur primitive mais en présence de récurrence locale ou de métastases, au total 34 cas (1 femme et 33 hommes).

Nous avons recherché la composante vitelline dans le tératome sans connaissance du résultat du dosage de l'AFP. Nous avons également relevé la présence d'épithéliums digestifs et de nécrose. Nous avons recherché «a posteriori» le stade clinique de la tumeur au moment du dosage des AFP. Ce renseignement nous a été fourni par les dossiers cliniques¹.

Tableau 1. Comparaison entre les nomenclatures anglaise et américaine des tumeurs germinales (exception faite des séminomes)

PUGH, GB, 1976 [22]	MOSTOFI et PRICE, USA, 1973 [17]
Tératome différencié (teratoma differentiated, TD)	Tératome: différencié moins différencié
Tératome malin intermédiaire (malignant teratoma intermediate, MTI)	Tératome et carcinome embryonnaire = tératocarcinome
Tératome malin indifférencié (malignant teratoma undifferentiated, MTU)	Carcinome embryonnaire (adulte)
Tératome malin trophoblastique (malignant teratoma trophoblastic, MTT)	Choriocarcinome (seulement formes trophoblastiques pures)
Tumeurs du sac vitellin (yolk sac tumor, YST)	Carcinome embryonnaire (infantile)

1. Examen histo-pathologique

Pour la classification des tératomes, nous avons utilisé la nomenclature de PUGH [7, 22]. Le Tableau 1 fournit l'équivalence avec la nomenclature de MOSTOFI et PRICE [17] de l'«Armed Forces Institute of Pathology». Toutes les coupes ont été examinées systématiquement.

¹ Nous remercions Messieurs les Professeurs M. AUFDERMAUR de Lucerne, G. MÜLLER de Coire et Monsieur le Dr B. EGLOFF de Winterthour d'avoir mis à notre disposition des coupes histologiques et des blocs de paraffine. Nous remercions également des données cliniques les médecins de divers hôpitaux, en particulier Monsieur le Professeur G. MARTZ du Service d'oncologie de l'Hôpital cantonal de Zurich.

ment sur toute leur surface et la composante vitelline estimée par rapport à la totalité de la tumeur. Le diagnostic de composante vitelline a été posé lorsqu'on reconnaissait:

- un stroma myxoïde lâche, vacuolé, contenant des cellules mésenchymateuses plates et
- des cellules endodermiques cuboïdes, légèrement éosinophiles contenant des granulations cytoplasmiques, disposées en manchon périvasculaire (corps de Duval), formant des kystes, des festons, des réseaux labyrinthiques ou encore parfois des cordons solides,
- des atypies nucléaires fréquentes, des mitoses rares,
- d'éventuels dépôts hyalins extracellulaires, linéaires ou en boule (selon TEILUM [27]).

Bien qu'il soit impossible de déterminer avec précision l'importance de la nécrose lorsqu'il ne subsiste de la tumeur que quelques coupes histologiques, nous avons noté sa présence (+, le plus souvent massive) ou son absence (-).

2. Tests sériques de l'AFP

Les différentes techniques utilisées ont été décrites précédemment par GASSNER et GROB [9]. L'immunoélectrophorèse à contre-courant selon PESENDORFER et KOHN (IECC) a été utilisée dans tous les cas. La limite inférieure de cette méthode (non quantitative) se situe entre 500 et 1000 ng/ml.

Dans 3 cas positifs à l'IECC un dosage quantitatif a été fait grâce à la «crossed immunoelectrophoresis» selon LAURELL et FREEMAN. La plupart des sérums négatifs à l'IECC ont été soumis à un dosage radio-immunologique permettant d'obtenir des résultats quantitatifs entre 5 et 320 ng/ml pour les solutions non diluées.

Les valeurs normales sont dépendantes de la méthode [1, 3] et ont été fixées par le laboratoire à 10 ng/ml à l'aide de groupes de contrôle (donneurs de sang). Les valeurs entre 10 et 500 ng/ml sont définies comme peu élevées et les valeurs positives à l'IECC (supérieures à 500 ng/ml) comme fortement élevées.

Pour qu'une éventuelle élévation de la concentration sérique des AFP ne soit pas attribuée par erreur au tératome, nous avons recherché dans les dossiers cliniques l'existence d'autres affections associées à des AFP sériques élevées (hépatome, cirrhose du foie et hépatite, collagénoses et maladies «auto-immunes»).

Résultats (voir Tab. 2)

Les 34 cas se répartissent en deux groupes selon qu'il s'agit de tératomes avec composante vitelline (groupe A, 8 cas) ou sans (groupe B, 26 cas). Ces derniers se distribuent en deux sous-groupes: B₁ avec AFP élevées et B₂ avec AFP normales.

A. Tératomes avec composante vitelline

Les 8 cas (1 femme et 7 hommes) dont la tumeur primitive contient du tissu vitellin ont tous des AFP sériques fortement élevées, positives à l'IECC. Chez deux patients, le dosage a eu lieu après intervention chirurgicale sur la tumeur primitive mais en présence de métastases (cas 7 et 8 du Tab. 2) accompagnées ou non de récurrence locale (cas 8). L'évolution de deux cas est intéressante (cas 2 et 4 du Tab. 2):

Cas 2. Patient de 25 ans qui remarque une tuméfaction de son testicule gauche. Les AFP sériques dosées quantitativement le jour de la semicastration atteignent 12000 ng/ml. La tumeur est un tératome malin indifférencié avec de larges plages vitellines. Le curage ganglionnaire sous-diaphragmatique ne met aucune localisation secondaire en évidence. Les AFP tombent à 45 ng/ml au 3e mois postopératoire et à moins de 5 ng/ml au 4e mois. Un an après la semicastration il n'y a aucun signe clinique de récurrence ou de métastase et les AFP restent basses.

Cas 4 (Fig. 1). Découverte d'une masse médiastinale lors d'un contrôle radiophotographique de routine chez un patient de 15 ans. Cette tumeur est enlevée chirurgicalement. Il s'agit d'un tératome malin comprenant des structures bien différenciées (MTI) avec quelques régions de tissu vitellin. Les AFP préopératoires sont de l'ordre de 1600 ng/ml et tombent au-dessous de 500 ng/ml après 2 semaines. Au cours des 3 mois suivants elles s'élèvent progressivement (2800 et 4750 ng/ml) jusqu'à 13000 ng/ml pendant qu'apparaît

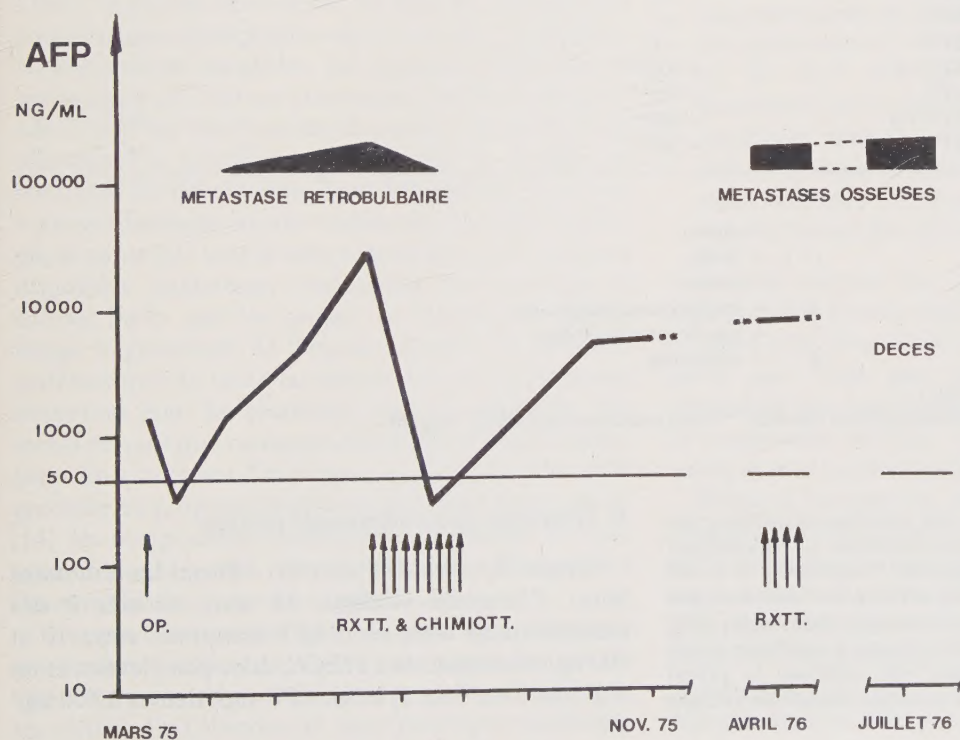


Fig. 1. Représentation graphique du cas 4. Echelle semi-logarithmique.

Tableau 2. Ensemble des résultats¹

No du cas	Age (ans)	Locali- sation	Diagnostic	Composante vitelline	AFP préop. (ng/ml)	Nécrose	Epith. dig.	Métastases			
								gan- glions	foie	pou- mons	os
Groupe A											
1	16½	o	YST	++	> 500	+	—	+	—	—	—
2	25	t	MTU	+	12000	+	—	—	—	—	—
3	30	t	MTU	+	> 500	—	—	+	—	—	—
4	15	m	MTI	+	1600	—	+	—	—	—	—
5	29	m	MTU	+	> 500	+	—	—	—	—	—
6	26	t	MTI	+	> 500	+	+	—	—	—	—
7	32	rp	YST	++	10000*	+	—	+	—	+	—
8	21	t	MTI	+	> 500*	(+)	+	+	—	—	—
Groupe B ₁											
9	41	t	MTU	—	> 500*	+	—	+	—	+	+
10	23	t	MTI	—	306	—	+	—	—	—	—
11	27	t	MTU+S	—	208	+	—	+	+	+	—
12	46	t	MTU	—	206	+	—	+	—	—	—
13	25	t	MTT	—	170	+	—	/	/	/	/
14	25	t	MTU	—	170	+	—	+	—	—	—
15	20	t	MTI	—	139	+	—	—	—	—	—
16	24	m	MTI	—	110	+	+	+	+	+	—
17	27	t	MTU	—	95	+	—	—	—	—	—
18	25	t	MTI	—	78	—	+	—	—	—	—
19	13	e	MTU+S	—	55	—	—	—	—	—	—
20	29	t	MTI	—	42	+	—	+	—	—	—
21	21	t	MTI	—	23	+	—	+	—	—	—
22	34	t	MTU	—	22	+	—	/	/	/	/
23	22	t	MTU	—	17	+	—	/	/	/	/
Groupe B ₂											
24	39	t	MTU	—	< 5	+	—	—	—	—	—
25	1 m.	sc	TD	—	< 5	—	—	—	—	—	—
26	22	t	MTU	—	< 5	+	—	+	—	—	—
27	25	t	MTI	—	< 5	+	—	—	—	—	—
28	38	t	MTU	—	< 5	—	—	—	—	—	—
29	34	t	MTU	—	< 5	+	—	+	—	—	—
30	22	t	MTU	—	< 5	(+)	—	/	/	/	/
31	38	t	MTU+S	—	< 500**	+	—	—	—	—	—
32	23	t	MTU	—	< 500**	+	—	+	—	—	—
33	21	t	MTU+S	—	< 500**	+	—	/	/	/	/
34	31	t	MTU	—	< 500**	+	—	—	—	—	—

¹ Légende

t = testicule	— = absent	
o = ovaire	(+) = faible	
m = médiastin	+	= présent
rp = rétropéritoine	++	= entièrement composé de
sc = région sacro-coccygienne	/	= pas de renseignements
e = épiphyse	S	= séminome

TD, MTI, MTU, MTT, YST: voir Tab. 1

* dosage postopératoire mais en présence de tissu tumoral; ** testé seulement avec IECC: négatif

une exophtalmie à droite et bientôt une amaurose secondaire à une masse rétrobulbaire interprétée comme métastase. La radiothérapie associée aux cytostatiques fait disparaître l'exophtalmie et la vue s'améliore alors que les AFP chutent à 280 ng/ml. Trois mois plus tard, elles remontent à 4250 ng/ml et restent fortement élevées (7500 ng/ml) tandis que se manifestent des métastases vertébrales contre lesquelles une nouvelle radiothérapie reste inefficace. Le patient meurt 15 mois après la découverte de la tumeur, sans qu'une autopsie ait lieu.

B. Tératomes sans composante vitelline

Groupe B₁: avec AFP élevées. — Parmi les tératomes libres d'éléments vitellins, 14 sont associés à des concentrations sériques d'AFP comprises entre 10 et 500 ng/ml, négatives à l'IECC, donc peu élevées, et un seul (cas 9 du Tab. 2) à des AFP supérieures à 500 ng/ml.

Cas 9. Semicastration chez un homme de 41 ans à cause d'un tératome indifférencié et sans trace de tissu vitellin à l'examen microscopique. Des métastases ganglionnaires sous-diaphragmatiques et pulmonaires apparues plus tard présentent la même image histologique. Lors de l'exérèse de ces métastases, l'AFP est positive à l'IECC. L'évolution se fait en direction d'une métastatisation étendue (foie, poumons, vertèbres) et le patient décède 6 mois après l'apparition de la tumeur. Pas d'autopsie.

Groupe B₂: avec AFP normales. — Il y a 7 sérums testés au dosage radio-immunologique et 4 dont nous ne disposons que de l'IECC (négative) et que nous avons arbitrairement placés dans ce groupe.

Les autres variables (présence d'épithéliums digestifs, de nécrose, extension de la tumeur) ne permettent pas de grouper les cas en fonction de l'AFP sérique. De plus, le seul patient atteint d'une affection susceptible d'élever l'AFP sérique, ici une polyarthrite rhumatoïde, a un taux d'AFP normal.

Discussion

Tous les tératomes avec composante vitelline doivent être associés à des AFP sériques élevées si nous admettons que le tissu vitellin produit toujours des AFP. Il en est effectivement ainsi pour tous les cas (8) à condition de ne considérer que la zone des valeurs fortement élevées où alors la spécificité de l'AFP comme témoin du tissu vitellin est remarquable puisque tous les tératomes libres de structures vitellines, sauf un, se trouvent associés à des AFP normales ou légèrement élevées.

L'interprétation des résultats est rendue plus complexe par l'existence de taux sériques légèrement augmentés. Ces concentrations basses passent inaperçues à l'IECC mais sont néanmoins des témoins de situations pathologiques puisqu'elles ne se trouvent qu'associées à certains états morbides. En l'absence d'une de ces pathologies (et il en est ainsi pour tous les cas concernés) l'AFP doit être considérée comme anormale. Il est remarquable qu'aucun tératome de ce groupe ne contienne de tissu vitellin. Il est fort possible que nous soyons confrontés ici aux limites de l'examen histologique parce que tout le tissu tumoral n'est pas toujours disponible (métastases inopérables par exemple) et surtout parce que les coupes ne fournissent qu'une image fragmentaire de l'organe analysé. Or l'examen systématique de toute la tumeur est particulièrement important pour les tératomes dont les différents éléments ne sont que rarement distribués de façon homogène. En admettant d'autre part que la quantité d'AFP produite est proportionnelle à la grandeur de la tumeur [14], les composantes vitellines de ce groupe de tératomes seraient petites et le risque qu'elles échappent à l'examen histologique serait augmenté.

Il se peut néanmoins que ces tératomes n'abritent pas de tissu vitellin du tout et il faut alors invoquer un autre mécanisme responsable de la production exagérée d'AFP. En l'absence de tissu hépatique reconnaissable

dans les tératomes, les épithéliums digestifs sont une origine possible d'AFP. Une autre origine serait une synthèse restant intracellulaire, libérée lors de nécrose dans la tumeur. Ce mécanisme est séduisant car il entraînerait des concentrations d'AFP anormales mais faibles. Des concentrations de même ordre de grandeur pourraient aussi résulter d'une production par les hépatocytes en régénération [2] voisins d'une métastase hépatique, comme cela a été précédemment décrit [4].

Dans notre série cependant, les tératomes associés à des AFP sériques peu élevées ne se distinguent ni par la présence d'épithéliums digestifs, ni par l'importance de la nécrose, ni par leur localisation secondaire dans le foie.

Pour qu'une protéine fœtale témoin d'une tumeur soit d'utilité clinique, elle doit passer de la tumeur aux liquides extracellulaires. C'est le cas de l'AFP. Les trois autres critères auxquels elle doit répondre [13] ne sont remplis pour l'AFP que lorsqu'elle est fortement élevée, à savoir:

- elle doit aider à distinguer une condition tumorale des conditions non tumorales. Bien que l'AFP soit spécifique de deux tumeurs, l'hépatome et la composante vitelline des tératomes, il s'agit de deux cancers entre lesquels le diagnostic différentiel ne se pose en principe pas et les situations non tumorales ne sont associées qu'à des taux d'AFP peu élevés;
- elle doit être détectable par des méthodes simples. C'est une condition remplie pour les concentrations élevées puisqu'une IECC suffit à les mettre en évidence;
- elle doit diminuer avec un traitement efficace et augmenter lors de récives ou lorsqu'apparaissent des métastases. Cette fonction de contrôle, illustrée par les cas 2 et 4, ne devrait cependant pas être surestimée, car la possibilité existe qu'une métastase apparaisse sans tissu vitellin puisque tous les éléments du tératome ne métastatisent pas obligatoirement ensemble [5] ou ne répondent pas identiquement à l'action des cytostatiques [21].

Certains auteurs ont attribué une valeur diagnostique à l'AFP pour la distinction entre tératome malin et bénin [29]. Nos résultats ne vont pas dans ce sens parce que d'une part la malignité des tératomes dépend de leur composante la plus maligne, rarement la composante vitelline, et d'autre part tous les tératomes malins ne produisent pas d'AFP [12].

Même si l'origine des AFP dans les cas de niveaux sanguins peu élevés reste obscure, la bonne corrélation entre un niveau sérique fortement élevé et la composante vitelline dans un tératome est un argument de plus pour distinguer ce tissu des autres à cause de ses propriétés biochimiques alors que ses caractéristiques histologiques d'organe extra-embryonnaire avaient déjà permis d'en faire une tumeur spéciale.

- 1 Abelev G. I., Elgort D. A., Perova S. D.: Quantitative aspects of alpha-fetoprotein synthesis. INSERM international conference, St-Paul-de-Vence. France, 1974, éd. par R. Masseyeff (Nice), p. 141-173.
- 2 Abelev G. I.: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Advanc. Cancer Res.* 14, 295-358 (1971).
- 3 Alpert E.: Human alpha-1-fetoprotein: developmental biology and its clinical significance. *Progr. Liver Dis.* 5, 337-349 (1976).
- 4 Azzopardi A.: The diagnostic significance of serum alpha-fetoprotein. *Tumori* 60, 231-235 (1974).
- 5 Bär W., Hedinger Chr.: Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases. *Virchows Arch. Abt. A* 370, 41-54 (1976).
- 6 Bracken R. B., Johnson D. E., Samuels M. L.: Alpha fetoprotein determinations in germ cell tumors of testis. *Urology* 15, 382-384 (1975).
- 7 Collins D. H., Pugh R. C. B.: The pathology of testicular tumors. *Brit. J. Urol., Suppl.* 36, No. 2 (1964).
- 8 Gariépy G., Lafortune M., Poisson R.: Association of endodermal sinus tumor, testicular teratoma and alpha-1-fetoprotein. *Canad. med. Ass. J.* 115, 223-226 (1976).
- 9 Gassner M., Grob P. J.: α_1 -Fetoprotein - diagnostische Bedeutung. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 557-564 (1974).
- 10 Gitlin D., Pericelli A., Gitlin G. M.: Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res.* 32, 979-982 (1972).
- 11 Gitlin D.: Normal biology of AFP. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 259, 7-16 (1975).
- 12 Kohn J., Orr A. H., McElwain T. J., Bentall M., Peckham M. J.: Serum alpha-fetoprotein in patients with testicular tumors. *Lancet* 1976/II, 433-436.
- 13 Laurence D. J. R., Neville A. M.: Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasms: a review. *Brit. J. Cancer* 26, 335-355 (1972).
- 14 Lehman F. G., Lehman D.: Synthesis of alpha-1-feto-protein in human malignant tumors. INSERM international conference, St-Paul-de-Vence, France, 1974, éd. par R. Masseyeff (Nice), p. 287-299.
- 15 Mawas C., Buffe D., Lemerle J., Schweisguth O., Burtin P.: Recherche immunologique de l'alpha-1-fetoprotéine ou fœtuine dans les tumeurs primitives du foie et les tératomes malins de l'enfant. *Arch. franç. Pédiat.* 26, 779-790 (1969).
- 16 Monod J., Jacob F.: Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 26, 389-401 (1961).
- 17 Mostofi F. K., Price E. B. jr.: Tumors of the male genital system. In: Atlas of tumor pathology, 2nd series, fasc. 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1973.
- 18 Nørgaard-Pedersen B., Albrechtsen R., Teilum G.: Serum alpha-fetoprotein as a marker for endodermal sinus tumor (yolk sac tumor) or a vitelline component of teratocarcinoma. *Acta path. microbiol. scand. A* 83, 573-589 (1975).
- 19 Omenn G. S.: Ectopic hormone production by tumors. *Ann. intern. Med.* 72, 136-138 (1970).
- 20 Palmer P. E., Safaai H., Wolfe H. J.: Alpha-1-antitrypsin and alpha-fetoprotein. Protein markers in endodermal sinus (yolk sac) tumors. *Amer. J. clin. Path.* 65, 575-582 (1976).
- 21 Perlin E., Engeler J. E., Edson M., Karp D., McIntire K. R., Waldmann T. A.: The value of serial measurements of both HCG and AFP for monitoring germinal cell tumors. *Cancer (Philad.)* 37, 215-219 (1976).
- 22 Pugh R. C. B.: Pathology of the testis. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1976.
- 23 Seppälä M., Pikho H., Ruoslahti E.: Carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract. *Cancer (Philad.)* 35, 1377-1381 (1975).
- 24 Smith J. B., O'Neill R. T.: Occurrence of germinal cell and liver malignancies. *Amer. J. Med.* 51, 767-771 (1971).
- 25 Smith J. B.: Alpha fetoprotein in neoplastic and non-neoplastic conditions. Proceedings of the 1st Conference and Workshop on embryonic and fetal antigens in cancer, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee 1971, p. 305-312.
- 26 Talerman A., Haije W. G.: Alpha-fetoprotein and germ cell tumors: a possible role of yolk sac tumor in production of alpha-fetoprotein. *Cancer (Philad.)* 34, 1722-1726 (1974).
- 27 Teilum G.: Special tumors of ovary and testis, 2e édition. Munksgaard, Copenhagen, et J. B. Lippincott Company, Philadelphie.
- 28 Teilum G., Albrechtsen R., Nørgaard-Pedersen B.: Immunofluorescent localization of alpha-fetoprotein synthesis in endodermal sinus tumor (yolk sac tumor). *Acta path. microbiol. scand. A* 82, 586-588 (1974).
- 29 Tsuchida Y., Endo Y., Urano Y., Ishida M.: Alpha-fetoprotein in yolk sac tumor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 259, 221-233 (1975).
- 30 Wilkinson E. J., Friedrich E. G., Hosty T. A.: Alpha-fetoprotein and endodermal sinus tumor of the ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 116, 711-714 (1973).
- 31 Yoshiki T., Itoh T., Shirai T., Novo T., Tomino Y., Hamajima I., Takeda T.: Primary intracranial yolk sac tumor. Immunofluorescent demonstration of alpha-fetoprotein synthesis. *Cancer (Philad.)* 37, 2343-2348 (1976).

Curriculum vitae

Originaire de Niederried (Berne), je suis né le 18 novembre 1949 à Berne. J'ai suivi les écoles primaires à Berne et à Bienne, l'école secondaire à Moutier ainsi que pendant six mois les cours de la James Monroe High School à Los Angeles (USA). J'ai obtenu le certificat de maturité type B en septembre 1968 au Gymnase français de Bienne. J'ai accompli mes études de médecine ainsi que la plupart de mes stages obligatoires à Genève où j'ai obtenu en juin 1975 le diplôme fédéral de médecine.

J'ai travaillé une année comme assistant à l'Institut de Pathologie de Zürich et suis depuis le 1er octobre 1976 assistant du Service de médecine interne de l'Hôpital de Moutier.

